

Primaire idiopathische epilepsie bij de hond: praktische aanpak en een update van de behandeling

V. Martlé, S. Bhatti, L. Van Ham

Vakgroep Geneeskunde en Klinische Biologie van de Kleine Huisdieren,
Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent
Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke, België

valentine.martle@UGent.be

SAMENVATTING

Primaire idiopathische epilepsie is een frequent voorkomende neurologische aandoening bij de hond. De diagnose wordt gesteld door alle andere oorzaken van epilepsie uit te sluiten. Bij een groot deel van de honden kunnen de aanvallen voldoende onder controle gehouden worden met standaardanti-epileptica, zoals fenobarbital en/of kaliumbromide. Voor honden met refractaire epilepsie zijn er een aantal recente humane anti-epileptica voorhanden die kunnen worden toegevoegd aan de standaardbehandeling. De anti-epileptische werking van deze recentere producten bij de hond is gebaseerd op kortetermijnstudies met een klein aantal honden. Uitgebreidere langetermijnstudies zijn nodig vooraleer definitieve besluiten kunnen getrokken worden. Alternatieve behandelingen, zoals nervus vagusstimulatie en de chirurgische verwijdering van de epileptogene focus, zijn mogelijke opties voor de toekomst.

INLEIDING

Epilepsie is een episodische ziekte gekenmerkt door terugkerende epileptiforme aanvallen die ontstaan in de hersenen (Berendt, 2008). Het is een van de meest voorkomende neurologische aandoeningen zowel bij de mens als bij de hond. De prevalentie van epilepsie bij honden wordt geschat op 0,5 tot 5,7% (Bielfelt *et al.*, 1971; Löscher, 1984; Schwartz-Porsche, 1994; Knowles, 1998; Chandler, 2006). Het gebrek aan gestandaardiseerde definities, een accurate diagnostiek en een classificatie van epilepsie in de diergeneeskundige literatuur maakt het moeilijk om studies uit het verleden, die een verschillende terminologie handhaven, met elkaar te vergelijken.

In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de terminologie, diagnostiek en de standaardbehandeling voor honden met primaire epilepsie. Vervolgens wordt dieper ingegaan op de recentere behandelingsmogelijkheden voor zogenaamde refractaire patiënten waarbij de epilepsie moeilijk onder controle te houden is.

TERMINOLOGIE EN CLASSIFICATIE

Epilepsie kan worden ingedeeld naargelang de oorzaak in primaire, idiopathische epilepsie (geen onderliggende oorzaak) en secundaire epilepsie (wel een onderliggende oorzaak). Secundaire epilepsie kan verder worden ingedeeld in symptomatische epilepsie (ten gevolge van een intracraniële oorzaak) en reactieve epilepsie (ten gevolge van een extracraniële oorzaak zijnde een metabool probleem of intoxicatie). In de literatuur wordt ook nog cryptogene (= waarschijnlijk symptomatische) epilepsie vermeld. Dit is epilepsie

waarbij een onderliggende oorzaak sterk wordt vermoed, maar niet kan worden aangetoond.

Een tweede mogelijke indeling van epilepsie is naargelang de klinische presentatie. De klinische symptomen van een epileptiforme aanval staan rechtstreeks in verband met de hoeveelheid en de lokalisatie van de abnormale elektrische activiteit in de hersenen op het moment van een aanval (Berendt, 2008). Aanvallen die reeds van bij de aanvang generaliseren, worden primair gegeneraliseerde aanvallen genoemd. Hierbij is er initieel reeds een betrokkenheid van beide hersenhemisferen. Dit uit zich in symmetrische symptomen. Een gegeneraliseerde aanval gaat vaak gepaard met bewustzijnsverlies, tonisch-clonische convulsies en autonome symptomen (urineren, defeceren, speeksel, ...). Partiële aanvallen ontstaan vanuit een specifiek, focaal gebied in de hersenen (epileptogene focus). De klinische symptomen zijn een uiting van het aangetaste hersendeel en kunnen er heel variabel uitzien. Een derde type aanvallen zijn partiële aanvallen die secundair generaliseren. Volgens recente studies zou deze laatste vorm de meest voorkomende vorm van epilepsie zijn bij de hond (Berendt *et al.*, 2004).

Vermoedelijk is deze bovengenoemde classificatie te simplistisch en bestaan er nog specifiekere types aanvallen en rasgebonden epileptiforme syndromen die diergeneeskundig nog niet zijn achterhaald. De humane classificatie van epilepsie treedt veel meer in detail. Men baseert zich niet enkel op de klinische symptomen en de onderliggende oorzaak van epilepsie, maar er wordt ook rekening gehouden met de afwijkingen op elektro-encefalografie (EEG) en met mogelijke genetische afwijkingen (Chandler, 2006).

DIAGNOSE

Stap 1: Epilepsie?

Bij een hond die aangeboden wordt met aanvallen, moet men eerst achterhalen of de aanvallen al dan niet epilepsie-aanvallen zijn. Er zijn namelijk nog enkele andere aandoeningen die zich ook aanvalsgewijs kunnen presenteren en soms kunnen verward worden met epilepsie. De meest belangrijke differentiaaldiagnosen voor epilepsie zijn syncopes (ten gevolge van een cardiovasculair probleem), narcolepsie-kataplexie, episodische zwakte (ten gevolge van een neuromusculair probleem), episodische vestibulaire klachten en gedragsproblemen (Thomas, 2010). Een gedetailleerde omschrijving van de aanval vanuit het standpunt van de eigenaar, eventueel aangevuld met een videofragment van de aanval, is hierbij van groot belang, omdat de kans dat men als dierenarts een aanval te zien krijgt, klein is.

Een abnormale elektrische activiteit in de hersenen van een patiënt met epilepsie kan vastgesteld worden via EEG. Deze techniek wordt echter niet routinematig toegepast in de diergeneeskunde en is enkel in bepaalde specialisatiecentra ter beschikking. Het grote nadeel is dat de interpretatie van een EEG bij de hond wordt bemoeilijkt door het regelmatig voorkomen van artefacten (voornamelijk afkomstig van de temporaalspiers). Bovendien is er bij de hond meestal een zekere vorm van sedatie nodig die het EEG kan beïnvloeden. Een normaal EEG sluit bovendien geen epilepsie uit (Chandler, 2006; Berendt, 2008).

Stap 2: Primaire of secundaire epilepsie?

Aan de hand van een aantal criteria wordt bij een hond met epilepsie ingeschat of er al dan niet een onderliggende oorzaak van de epilepsie bestaat (onderscheid primaire en secundaire epilepsie). De volgende criteria zijn hierbij van belang.

Signalement en anamnese

Primaire epilepsie kan in theorie bij elk ras worden gezien, maar bepaalde **rassen** hebben een familiale of zelfs erfelijke predispositie voor primaire epilepsie (i.e. de beagle, keeshond, Tervuerense herder, golden retriever, labrador retriever, vizsla, Shetland sheepdog, cocker spaniel, collie, Ierse setter, miniatuur schnauzer, poedel, sint-bernard, Siberische husky, ruwharige foxterriër, Ierse wolfshond, lagotto romagnolo, teckel, Duitse herder, berner sennen, Engelse springer spaniel).

Cruciaal in de anamnese is de **leeftijd** van de hond **op het moment van de eerste aanval**. Bij primaire epilepsie wordt de eerste aanval meestal gezien tussen de leeftijd van zes maanden en vijf jaar. Bovendien wordt er af en toe beschreven dat externe factoren bij sommige honden met primaire epilepsie een aanval kunnen uitlokken (i.e. bepaalde geluiden, een autorit, een bezoek van de dierenarts) (Thomas, 2010).

Type aanval

Honden met primaire epilepsie hebben vaak geeneraliseerde aanvallen. Meer en meer wordt echter erkend dat ook partiële aanvallen kunnen voorkomen bij primaire epilepsie (Berendt en Gram, 1999; Jaggy en Bernardini, 1998; Licht *et al.*, 2002). Bij het observeren van het begin van een aanval kan er vastgesteld worden dat veel aanvallen bij de hond vermoedelijk een partieel begin hebben (dit werd vroeger vaak omschreven als de aura) en pas nadien generaliseren (Berendt en Gram, 1999). Bij aanvallen die partieel blijven, moet men meer beducht zijn voor een onderliggende oorzaak. Bovendien zijn deze aanvallen niet altijd gemakkelijk te herkennen.

Frequentie van de aanvallen

De frequentie van aanvallen bij primaire epilepsie krijgt soms een voorspelbaar patroon en vaak is er een neiging tot het ontwikkelen van clusters, zeker bij bepaalde rassen, zoals bij de border collie en de Duitse herder.

Tijdstip van de aanvallen

Bij primaire epilepsie komen de aanvallen veelal voor tijdens rust ('s avonds, 's nachts, tegen de ochtend). Dit komt doordat de drempelwaarde waarbij een epilepsieaanval kan ontstaan op die momenten lager ligt dan bij een actief, wakker dier (Berendt, 2008).

Bijkomende symptomen

Bij primaire epilepsie zijn de honden tussen de aanvallen door volledig normaal. Wanneer er dus sprake is van bijkomende klinische of andere neurologische symptomen wijst dit meestal op een onderliggende oorzaak. Echter, tijdens de periode rond een aanval (pre- en postictale fase) kunnen er bij een patiënt met primaire epilepsie bijkomende symptomen, zoals sufheid, onrust en blindheid gezien worden. Deze symptomen zijn van voorbijgaande aard en mogen dus niet leiden tot het besluit dat er sowieso een onderliggende oorzaak is.

Verdere onderzoeken

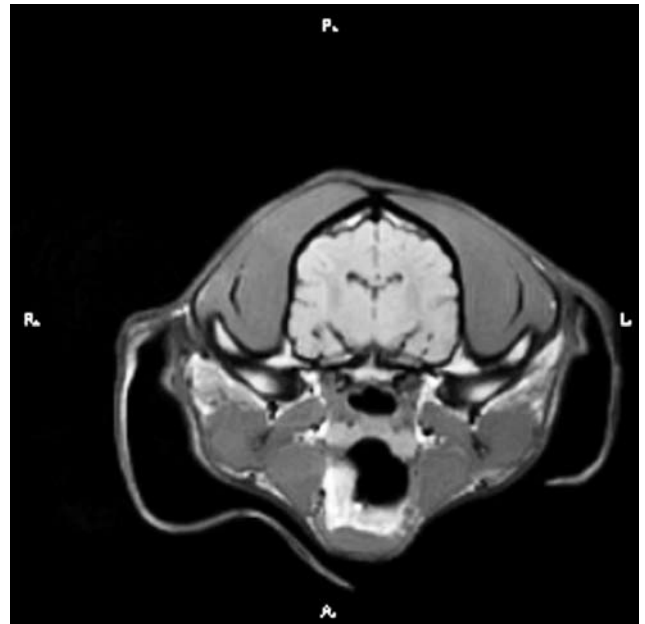
Een laatste criterium van primaire epilepsie is dat alle verdere onderzoeken (bloedonderzoek, CT/MRI-scan van de hersenen en onderzoek van cerebrosпинаal vocht) normaal zijn. Kort na een aanval moet men er wel rekening mee houden dat er reversibele laesies als gevolg van de aanval kunnen gezien worden op MRI, voornamelijk ter hoogte van de lobus temporalis en pyriformis (Mellema *et al.*, 1999).

Stap 3: Uitsluiten van onderliggende oorzaken via verder onderzoek

Een gedetailleerde en accurate anamnese van de eigenaar vormt de basis van een goede diagnostiek bij



Figuur 1. Normale T2-gewogen sagittale MRI van de hersenen van de hond (CT-MR Unit, Vakgroep Medische Beeldvorming van de Huisdieren en Orthopedie Kleine Huisdieren, UGent)



Figuur 2. Normale T1-gewogen transversale MRI van de hersenen van de hond (CT-MR Unit, Vakgroep Medische Beeldvorming van de Huisdieren en Orthopedie Kleine Huisdieren, UGent)



Figuur 3. Positie van de hond voor een cervicale punctie van cerebrospinaal vocht

elke patiënt met aanvallen. Een nadeel ten opzichte van de humane geneeskunde is dat men als dierenarts moet voortgaan op het verhaal van de eigenaar en dat er belangrijke details op die manier kunnen verloren gaan. Bovendien kunnen ook aanvallen worden gemist. In



Figuur 4. Cervicale punctie van cerebrospinaal vocht

deze fase moet voldoende aandacht worden besteed aan een goede beschrijving van de aanval en bij twijfel kan een videofilm van de aanval soms zeer nuttige informatie opleveren (Thomas, 2010). Uiteindelijk is het ook essentieel om als dierenarts een inschatting proberen te maken van de levensstijl van de eigenaar en de relatie met zijn dier, want de prognose van een hond met epilepsie hangt grotendeels af van de tijd en toewijding die de eigenaar kan en wil investeren in de behandeling en de opvolging van de epilepsie. Voor sommige eigenaars is de impact van deze ziekte op het gezinsleven niet haalbaar.

Vervolgens worden een grondig algemeen klinisch onderzoek en een neurologisch onderzoek uitgevoerd. Bij een patiënt met primaire epilepsie moeten deze normaal zijn. Indien afwijkingen in het neurologisch onderzoek worden gevonden kort vóór of na een aan-

val, moet het neurologisch onderzoek later worden herhaald.

Een bloedonderzoek (hematologie en biochemie) is essentieel bij de work-up van een epilepsiepatiënt. Om alle metabole oorzaken van epilepsie uit te sluiten, moeten glucose, elektrolyten (Na^+ , K^+ en Ca^{++}), lever-enzymen, nierwaarden en $\text{NH}_3/\text{galzen}$ zeker worden gemeten. Aanvullend kan het ook nuttig zijn om te testen op hypothyroïdie en een loodbepaling te doen (indien chronische blootstelling aan lood waarschijnlijk is).

Een beeldvorming van de hersenen (MRI/CT) (Figuur 1 en 2) en een onderzoek van cerebrospinaal vocht (Figuur 3 en 4) zijn aangewezen wanneer er een vermoeden is 1) van een onderliggende oorzaak, 2) bij partiële aanvallen, 3) wanneer de hond niet voldoende reageert op een medicamenteuze behandeling, 4) bij heel jonge of oudere dieren of 5) wanneer de eigenaar 100% zekerheid wil omtrent de diagnose van primaire epilepsie (Thomas, 2010).

BEHANDELING

Algemene principes

Informeren van de eigenaar

Het goed informeren van de eigenaar over het doel en de verwachtingen van een anti-epileptische behandeling is van groot belang. De eigenaar moet er zich van bewust zijn dat de meeste honden met primaire epilepsie onder optimale behandeling toch niet volledig aanvalsvrij zijn. Een realistisch doel van de behandeling is de ergheid en de frequentie van de aanvallen te onderdrukken tot een aanvaardbaar niveau voor de patiënt en de eigenaar zonder dat de hond onverdraagzame of levensbedreigende neveneffecten heeft. Milde neveneffecten worden bijna altijd gezien in het begin van een behandeling maar verdwijnen of verminderen bij de meeste honden na een aantal weken. De eigenaar moet ook beseffen dat de behandeling meestal levenslang dient verdergezet te worden en dat het belangrijk is dat de medicatie consequent en op vaste tijdstippen gegeven wordt. Plots stoppen met de behandeling of de dosering aanpassen zonder advies van de dierenarts moet absoluut worden vermeden (Thomas, 2010).

Wanneer starten met een behandeling?

Na één epileptiforme aanval wordt normaal gezien nog geen therapie ingesteld. Men moet eerst met zekerheid weten of de aanvallen een terugkerend fenomeen zijn. De beslissing om een medicamenteuze behandeling van epilepsie te starten hangt af van verscheidene factoren. Ze is ook afhankelijk van de eigenaar en moet per patiënt bekeken worden. Zo heeft de ene eigenaar het moeilijk met de neveneffecten van de medicatie en een andere met mogelijke aanvallen die er nog doorkomen. Over het algemeen wordt aangeraden om in de volgende situaties zeker te starten met een behandeling (Thomas, 2010; Berendt, 2008):

- bij frequente aanvallen (zeker als ≥ 1 aanval/6-8 weken of als ≥ 2 aanvallen/6 maanden (Podell, 2010))
- bij een toename van de frequentie of de ergheid van de aanvallen
- bij clusters of status epilepticus
- bij een onderliggende oorzaak in de hersenen

Volgens bepaalde studies zou een vroegtijdige behandeling van epilepsie de beheersing ervan op lange termijn verbeteren, want veel aanvallen in een vroegtijdig stadium zouden kunnen predisponeren voor het ontstaan van refractaire epilepsie (Heynold *et al.*, 1997; March, 1998).

Medicatie

Bij de start van de behandeling kiest men het beste voor het toedienen van één enkel product. Hierdoor worden interacties tussen verschillende medicaties vermeden en is het ook eenvoudiger om de dosis van het product te optimaliseren bij elke individuele patiënt. Het heeft weinig zin om al een tweede product (bijvoorbeeld kaliumbromide) toe te voegen wanneer de serumconcentratie van het eerste medicijn (bijvoorbeeld fenobarbital) nog niet optimaal is. Een combinatietherapie van meerdere medicaties wordt pas geadviseerd wanneer de patiënt nog te veel aanvallen heeft ondanks een goede serumconcentratie of wanneer de patiënt onaanvaardbare neveneffecten heeft van het eerste product waardoor het opdrijven van de dosering onmogelijk is.

Er is heel veel individuele variatie in de absorptie, distributie en snelheid van de metabolisatie van anti-epileptica, waardoor de startdosering enkel een algemene leidraad vormt (Thomas, 2010). Het op punt stellen en het aanpassen van de dosis gebeuren aan de hand van een serumconcentratiebepaling. Bij de start van de behandeling zijn meestal meerdere bepalingen en aanpassingen nodig om tot een optimale serumconcentratie te komen. Eens de behandeling op punt staat, wordt aangeraden om tweemaal per jaar een bloedonderzoek te doen (controle serumconcentratie, hematologie, biochemie en een leverfunctietest). Het bloed voor een serumconcentratiebepaling wordt het beste opgevangen in een 'non separator tube'. In een 'serum separator tube' kan de medicatie binden aan de silicone en zo een onderschatting van de serumconcentratie veroorzaken.

Standaardanti-epileptica

Het ideale anti-epilepticum wordt goed verdragen, heeft geen neveneffecten, heeft een lange eliminatie-halfwaardetijd en is goedkoop. Jammer genoeg is een dergelijk product onbestaande.

Volgende anti-epileptica worden courant gebruikt bij de hond:

Fenobarbital (Gardenal®)

Fenobarbital (FB) blijft het eerstekeuze-anti-epi-

lepticum bij de hond. Het is goedkoop, het bezit een vrij goede effectiviteit (bij 60-80% van de honden effectief (Chandler, 2006)) en het wordt goed getolereerd door de meeste honden en katten. De startdosis ligt tussen 2,5 – 5 mg/kg tweemaal daags en na één maand wordt meestal de serumconcentratie gemeten. Er zou zelfs al vanaf dag elf een stabiele serumconcentratie kunnen gemeten worden. De optimale therapeutische serumconcentratie bij de hond ligt tussen 30 en 35 µg/ml. Vroeger werd aangeraden om bloed te nemen net vóór de volgende toediening van de medicatie (= werkelijke, laagste serumconcentratie), maar het belang hiervan wordt in de latere literatuur in vraag gesteld (Levitski en Trepanier, 2000). Een aanpassing van de dosis fenobarbital gebeurt via de volgende formule:

$$\text{Nieuwe dagdosis (mg)} = \frac{\text{huidige dagdosis (mg)} \times \text{optimale serumconcentratie (µg/ml)}}{\text{huidige serumconcentratie (µg/ml)}}$$

FB zorgt meestal voor een inductie van leverenzymen waardoor veel honden een milde stijging vertonen van voornamelijk alkalische fosfatase en alanine-aminotransferase (Aitken, 2003). Dit betekent niet dat er sowieso ook leverschade is. Bestaat er twijfel, dan wordt een leverfunctietest (pre- en postprandiale galzuren) aangeraden. FB versnelt de metabolisatie van thyroïd hormonen en dus moeten de schildklierwaarden bij patiënten onder FB-behandeling met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd worden.

In het initieel stadium van de behandeling wordt vaak een sedatie opgemerkt die meestal na één à twee weken verdwijnt of vermindert. Sommige honden worden niet suffer maar juist heel onrustig of zelfs agressief door de FB-behandeling. Dit wordt vooral gezien bij lage serumconcentraties en er wordt dan ook soms aangeraden om de dosis te verhogen. Langetermijneffecten die vaak gezien worden bij FB zijn polydypsie/polyurie en polyfagie. Een zelden gezien neveneffect van FB is beenmergsuppressie met als gevolg leukopenie, anemie en trombocytopenie. Dit wordt vooral opgemerkt gedurende de eerste vijf maanden van de behandeling. Het is dus zeker aan te raden om bij de maandelijkse bloedname voor de serumconcentratie (in het beginstadium) ook een controle van de hematologie uit te voeren. Op lange termijn kan FB ook leiden tot hepatotoxiciteit. Vandaar dat het van belang is om ook elke zes maanden de leverfunctie te controleren. Hepatotoxiciteit wordt vooral aangetoond bij hoge serumconcentratie (> 35 µg/ml). Bij ernstige of levensbedreigende neveneffecten dient de FB-behandeling te worden afgebouwd en wordt er het beste overgeschakeld op andere medicatie.

Kaliumbromide (Epikal®)

Kaliumbromide (KBr) wordt vooral toegevoegd aan FB wanneer de optimale serumconcentratie van FB bereikt is en de aanvallen nog niet voldoende onder controle zijn. Ongeveer 25% van de honden waarbij

KBr aan de FB-therapie wordt toegevoegd, bereikt een goede epilepsiebeheersing (Podell *et al.*, 1993). De startdosis is 15-20 mg/kg tweemaal daags in combinatie met FB. KBr kan echter ook als monotherapie worden aangewend (bijvoorbeeld bij leverpatiënten) aan een dosis van 25-40 mg/kg tweemaal daags. Ten vroegste na twee maanden kan een stabiele serumconcentratie worden gemeten. De optimale therapeutische serumconcentratie bedraagt 1500-2000 mg/l bij een combinatietherapie met FB en 2500-3000 mg/l bij monotherapie. Eens een optimale dosering is bereikt of bij een toename van de aanvalsfrequentie wordt twee maal per jaar een controle van de serumconcentratie aangeraden. Een dosisaanpassing van KBr gebeurt via de volgende formule:

$$\begin{aligned} &\text{- bij een combinatietherapie met FB:} \\ &\quad (2000 \text{ mg/l-huidige serumconcentratie}) \times 0,02 = \\ &\quad \text{mg/kg/dag toe te voegen aan de huidige dosis} \\ &\text{- bij monotherapie:} \\ &\quad (2500 \text{ mg/l-huidige serumconcentratie}) \times 0,02 = \\ &\quad \text{mg/kg/dag toe te voegen aan de huidige dosis} \end{aligned}$$

Het is belangrijk om de voeding van een hond die KBr krijgt, zo constant mogelijk te houden, aangezien schommelingen in het zoutgehalte van de voeding ook variaties in de serumconcentratie van bromide kunnen veroorzaken (Thomas, 2010).

Bekende neveneffecten van KBr zijn polydypsie/polyurie, polyfagie, sedatie, ataxie, zwakte op de achterpoten, speekselen en braken. Om gastro-intestinale irritatie tegen te gaan, wordt KBr het beste gegeven met het voedsel. Een minder frequent voorkomend neveneffect is pancreatitis. Dit wordt vooral gezien bij honden die een combinatietherapie krijgen van FB en KBr (Gaskill, 2000). Aangezien KBr renaal geëlimineerd wordt, wordt het afgeraden bij nierpatiënten.

Primidone (Mysoline®)

Primidone wordt gemetaboliseerd in de lever tot fenobarbital en fenylethylmalonzuur. Vandaag de dag wordt het gebruik afgeraden omwille van de hepatotoxiciteit.

Diazepam (Valium®)

De snelle metabolisatie van diazepam bij de hond en het optreden van tolerantie bij langdurig gebruik zorgen ervoor dat het product bij de hond niet als anti-epilepticum kan gebruikt worden. Het is wel zeer nuttig bij status epilepticus of clusters van epilepsie om op korte termijn de aanvallen te stoppen (via een bolus IV/rectaal of een *constant rate IV infuus*).

Slow-release fenytoïne (Epitard®)

Fenytoïne kan niet gebruikt worden bij de hond omwille van een te snelle metabolisatie. Vandaar dat er een 'slow-release preparaat' werd ontwikkeld. Het kan

gebruikt worden bij honden ter vervanging van FB. De combinatie van beide wordt afgeraden. De dosis wordt geleidelijk aan opgebouwd over een termijn van vier tot zes weken. Er wordt gestart met 25 mg/kg 2x/dag en per 1-2 weken verhoogd naar 100 mg/kg 2x/dag. Na vier tot zes weken kan de serumconcentratie van fenytoïne worden gemeten. Die laatste is therapeutisch tussen 2-8 mg/l. Beschreven neveneffecten zijn anorexie, braken, diarree, evenwichtsstoornissen en spierrillingen.

REFRACTAIRE EPILEPSIE

Inleiding

Refractaire epilepsie betekent dat een goede beheersing van de aanvallen niet wordt bereikt ondanks een optimale behandeling met de klassieke anti-epileptica (FB en KBr). Belangrijk om hierbij te vermelden is dat de serumconcentraties van de medicaties wel binnen de optimale waarden moeten liggen. Bij sommige honden is het onmogelijk om deze optimale serumconcentraties te bereiken zonder ernstige neveneffecten te veroorzaken. Ook deze groep van patiënten valt onder de term refractaire epilepsie. Zowel bij de hond als bij de mens is ongeveer 25-30% van de patiënten refractair (Farnbach, 1984, Schwartz-Porsche *et al.*, 1985; Lane *et al.*, 1990, Podell, 1998). Een belangrijke vraag hierbij is: wanneer heeft men de epilepsie onvoldoende onder controle? Op de vakgroep Geneeskunde en Klinische Biologie van de Kleine Huisdieren (Faculteit Diergeneeskunde – UGent) wordt een frequentie van ≥ 2 aanvallen per maand als ‘onvoldoende onder controle’ beschouwd. Dit is echter moeilijk vast te definiëren aangezien ook de tevredenheid van de eigenaar hierin een belangrijke rol speelt. Bij een patiënt die niet of onvoldoende reageert op een medicamenteuze behandeling is het belangrijk om zeker te zijn dat er geen onderliggende oorzaak van de epilepsie bestaat. Een bloedonderzoek, een MRI/CT-scan van de hersenen en een onderzoek van cerebrospinaal vocht zijn dan noodzakelijk.

Behandeling

Recentere anti-epileptica

De laatste decennia zijn in de humane geneeskunde heel wat nieuwe anti-epileptica op de markt gekomen met een veelbelovend resultaat. Een aantal van die producten wordt af en toe ook reeds gebruikt in de diergeneeskunde voor de behandeling van honden met refractaire epilepsie. Het nadeel van humane preparaten is dat er vaak weinig bekend is over de farmacokinetiek, metabolisatie, neveneffecten, veiligheid en efficiëntie bij honden. Gegevens uit de humane geneeskunde kunnen niet steeds geëxtrapoleerd worden naar honden. Bovendien kunnen heel wat humane anti-epileptica niet gebruikt worden bij de hond omdat ze niet veilig zijn of omdat ze niet effectief zijn (Dewey *et al.*, 2009). Zo zijn valproaat (Depakine®), fenytoïne (Diphantoïne®) en carbamazepine (Tegretol®) bij honden

niet werkzaam omwille van een te snelle metabolisatie. Bepaalde humane anti-epileptica kunnen ernstige neveneffecten veroorzaken en zelfs toxisch zijn voor honden en katten. Zo werd bij het chronisch gebruik van vigabatrine (Sabril®) bij de hond de ontwikkeling van oedeem in het ruggenmerg beschreven (Löscher, 1993). Topiramaat (Topamax®) zou bij de hond gastro-intestinale irritatie veroorzaken en lamotrigine (Lamictal®) wordt omgezet in een cardiotoxische metabooliet (Podell, 1998; Govendir *et al.*, 2005). Er zijn nog aanvullende studies in de diergeneeskunde nodig voor heel wat medicaties. Een tweede nadeel is dat de meeste preparaten vrij duur zijn. Toch kunnen zij naar de toekomst toe een veelbelovend alternatief vormen voor patiënten waarbij men de epilepsie niet voldoende onder controle kan krijgen of voor patiënten die te veel neveneffecten ondervinden van de courante medicatie. De recentere anti-epileptica die bij de hond veilig kunnen gebruikt worden zijn: felbamaat, gabapentine, pregabaline, levetiracetam en zonisamide. Zonisamide is niet verkrijgbaar in België en wordt hier niet verder besproken.

Felbamaat (Taloxa®)

Felbamaat wordt in de humane geneeskunde vooral gebruikt bij partiële aanvallen, maar ernstige neveneffecten, zoals aplastische anemie en hepatotoxiciteit hebben het gebruik ervan teruggedroefd. Bij de hond is felbamaat reeds effectief gebleken als ‘add-on therapie’ maar ook als monotherapie bij een kleine groep honden (Ruehlmann *et al.*, 2001). De startdosis bij de hond is 15-20 mg/kg 3x/dag (Thomas, 2010; Muñana, 2004). Als neveneffecten worden sedatie, nausea, braken, onrust, keratoconjunctivitis sicca, trombocytopenie, leucopenie en hepatotoxiciteit beschreven (Ruehlmann *et al.*, 2001; Muñana, 2004; Thomas, 2010). Omwille van de hepatotoxiciteit en de beenmergsuppressie wordt felbamaat op de vakgroep Geneeskunde en Klinische Biologie van de Kleine Huisdieren (Faculteit Diergeneeskunde, UGent) niet vaak geadviseerd.

Gabapentine (Neurontin®)

Gabapentine heeft een anti-epileptische activiteit bij de hond zoals in twee studies werd aangetoond (Govendir *et al.*, 2005; Platt *et al.*, 2006). Deze studies bekeken enkel het effect op korte termijn bij een kleine groep honden. Een groot voordeel van gabapentine bij de mens is dat het niet wordt gemetaboliseerd door de lever. Bij de hond echter is er toch een partiële metabolisatie door de lever. De startdosis bij de hond is 10 mg/kg 3x/dag. De neveneffecten zijn beperkt. Vooral milde sedatie en ataxie werden beschreven.

Pregabaline (Lyrica®)

Pregabaline werkt op een analoge manier als gabapentine en is er eigenlijk de opvolger van. Het heeft een hogere biologische beschikbaarheid en een langere



Figuur 5. Schematische weergave van de implantatie van een vagale zenuwstimulator bij de mens

halfwaardetijd dan gabapentine bij de mens en bovendien zou het nog effectiever werken (Dewey *et al.*, 2009). Slechts één studie bij de hond werd tot op heden beschreven, waarbij elf honden pregabaline kregen bovenop de standaardmedicatie gedurende drie maanden. Pregabaline gaf een vermindering van de aanvallen bij negen honden (Dewey *et al.*, 2009). De dosis die wordt gebruikt bij de hond is 3-4 mg/kg 3x/dag. Bij de meeste honden uit de studie werden vrij ernstige sedatie en ataxie opgemerkt als neveneffecten.

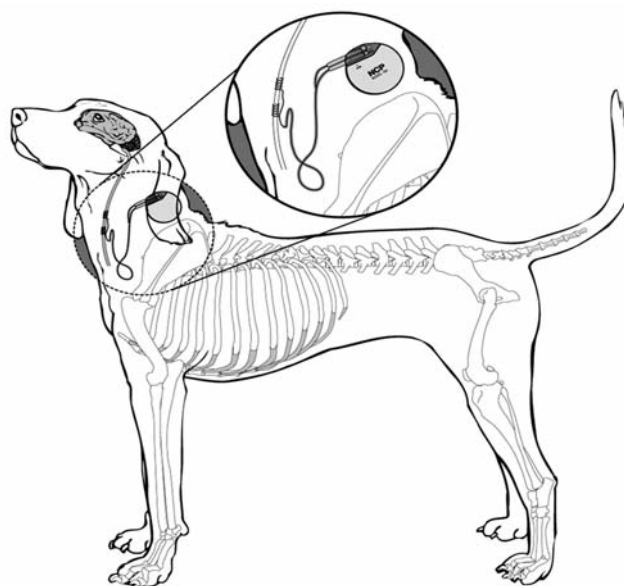
Levetiracetam (Keppra®)

Het werkingsmechanisme van levetiracetam (LEV) is uniek in vergelijking met de andere anti-epileptica. Het beïnvloedt de vrijstelling van bepaalde neurotransmitters in de synaps doordat het bindt aan het synapsvesikel-eiwit (SV2A). Bij de mens wordt het zeer goed verdragen. Een eerste studie bij honden bekeek het effect van de toevoeging van LEV bij vijftien honden met epilepsie en er werd een reductie van de aanvalsfrequentie van 54% gezien (Steinberg *et al.*, 2004). In een tweede studie bleek de toevoeging van LEV effectief bij twee derden van de honden, maar bij veel van die honden nam de aanvalsfrequentie na vier à acht maanden LEV-toediening terug toe (honeymoon effect). De dosis van LEV die wordt geadviseerd bij de hond is 20 mg/kg 3x/dag. Een groot voordeel van LEV is dat er zo goed als geen neveneffecten worden gezien. Enkel sedatie werd bij een klein deel van de honden beschreven (Volk *et al.*, 2008).

Voor deze recentere anti-epileptica zijn meer uitgebreide langetermijnstudies bij honden nodig.

Alternatieve behandelingsmogelijkheden

In de humane geneeskunde is het percentage re-



Figuur 6. Schematische weergave van de implantatie van een vagale zenuwstimulator bij de hond

fractaire patiënten vergelijkbaar en ondanks recente anti-epileptica zijn er nog steeds veel humane patiënten bij wie men de aanvallen met medicatie alleen onvoldoende onder controle krijgt. Bij die patiënten wordt vaak de stap gezet naar alternatieve behandelingen zoals het chirurgisch verwijderen van de epileptogene focus of het gebruik van een vagale zenuwstimulator. Momenteel staat men echter in de diergeneeskunde nog niet zover, zodat honden die lijden aan refractaire epilepsie vaak geëuthanaseerd worden of sterven ten gevolge van een onbeheersbare status epilepticus. Het is dus belangrijk om na te gaan of deze andere vormen van behandeling ook voor honden een bruikbaar alternatief kunnen zijn (Bagley *et al.*, 1996).

Nervus vagusstimulatie

Eén van de alternatieve behandelingsmogelijkheden die reeds routinematig bij humane refractaire patiënten wordt toegepast, is nervus vagusstimulatie (NVS). Bij NVS wordt een spiraalvormige stimulatie-elektrode rond de nervus vagus gewonden en verbonden met een pulsgenerator die subcutaan geplaatst wordt (Figuur 5 en 6). Via externe software wordt de nervus vagus intermitterend elektrisch gestimuleerd. Een positief effect van NVS op de frequentie van de aanvallen wordt in de humane geneeskunde in talrijke studies beschreven. Een derde van de mensen met een vagale zenuwstimulator heeft een vermindering van de aanvallen van > 50%; één derde heeft een vermindering van de aanvalsfrequentie tussen 30 en 50% en één derde van de patiënten ondervindt er geen voordeel van. In de humane geneeskunde heerst er nog onwetendheid over het exacte werkingsmechanisme van NVS en over hoe men op voorhand zou kunnen voorspellen of er een positieve respons zal zijn na de implantatie. Het grote voordeel van NVS is dat er heel weinig neveneffecten worden beschreven en dat er geen interactie optreedt

met anti-epileptica. Studies over NVS bij de hond met epilepsie zijn zeer beperkt (Muñana *et al.*, 2002). Op dit moment is op de vakgroep Geneeskunde en Klinische Biologie van de Huisdieren (Faculteit Diergeneeskunde, UGent) een doctoraatsonderzoek lopende om het werkingsmechanisme van NVS bij de hond te onderzoeken aan de hand van functionele beeldvorming en onderzoek van cerebrospinaal vocht.

Chirurgie

Bij mensen bij wie de epilepsie moeilijk onder controle te houden is met medicatie, wordt overwogen om chirurgisch in te grijpen (Bagley *et al.*, 1996). Er zijn twee mogelijkheden om epilepsie chirurgisch aan te pakken. Meestal wordt getracht om de epileptogene focus te identificeren en te verwijderen. Een andere techniek bestaat erin om de generalisatie van de aanval te voorkomen door bepaalde verbindingen tussen beide hersenhelften te onderbreken (Bagley *et al.*, 1996). Chirurgische behandelingen voor epilepsie bij de hond zijn tot op heden nog onvoldoende ontwikkeld en uitgetest.

Ketogeen dieet

Een dieet met een hoog vetgehalte en een laag koolhydraten- en eiwitgehalte zou, via het induceren van ketose, een anti-epileptogeen effect kunnen hebben. De toestand van ketose veroorzaakt namelijk een verandering in bepaalde aminozuren in de hersenen. Deze behandeling kende vooral haar toepassing in het verleden vóór er veel anti-epileptica voorhanden waren. Vandaag de dag wordt het vooral nog gebruikt bij bepaalde vormen van epilepsie bij kinderen. Eén studie bij honden met epilepsie kon geen verschil aantonen in aanvalsfrequentie tussen de groep met en de groep zonder het dieet (Patterson *et al.*, 2005).

CONCLUSIE

Primaire idiopathische epilepsie is een frequent voorkomende neurologische aandoening bij de hond. Bij een groot deel van de honden kunnen de aanvallen voldoende onder controle gehouden worden met standaardanti-epileptica, zoals fenobarbital en/of kaliumbromide. Voor honden met refractaire epilepsie zijn er een aantal recente humane anti-epileptica voorhanden die kunnen worden toegevoegd aan de standaard behandeling. Alternatieve behandelingen, zoals nervus vagusstimulatie en de chirurgische verwijdering van de epileptogene focus, zijn mogelijke opties voor de toekomst.

REFERENTIES

Aitken M., Hall E., Scott L., Davot J., Allen W. (2003). Liver-related biochemical changes in the serum of dogs being treated with phenobarbitone. *Veterinary Record* 153, 13-16.

- Bielfelt S.W., Redman H.C., McClellan R.O. (1971). Sire- and sex-related differences in rates of epileptiform seizures in a purebred beagle dog colony. *American Journal of Veterinary Research* 32, 2039-2048.
- Bagley R., Harrington M., Moore M. (1996). Surgical treatments for seizure: adaptability for dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 26, 827-842.
- Berendt M., Gram L. (1999). Epilepsy and seizure classification in 63 dogs: a reappraisal of veterinary epilepsy terminology. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 13, 14-20.
- Berendt M., Gredal H. and Alving J. (2004). Characteristics and phenomenology of epileptic partial seizures in dogs: similarities with human seizure semiology. *Epilepsy Research* 61, 167-173.
- Berendt M. (2008). Epilepsy in the dog and cat: clinical presentation, diagnosis and therapy. *European Journal of Companion Animal Practice* 18, 37-46.
- Chandler K. (2006). Canine epilepsy: what can we learn from human seizure disorders? *The Veterinary Journal* 172, 207-217.
- Dewey C., Cerda-Gonzalez S., Levine J., Badgley B., Ducoté J., Silver G., Cooper J., Packer R., Lavelly J. (2009). Pregabalin as an adjunct to phenobarbital, potassium bromide, or a combination of phenobarbital and potassium bromide for treatment of dogs with suspected idiopathic epilepsy. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 235, 1442-1449.
- Farnbach G. (1984). Serum concentrations and efficacy of phenytoin, phenobarbital, and primidone in canine epilepsy. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 184, 1117-1120.
- Gaskill C., Cribb A. (2000). Pancreatitis associated with potassium bromide/phenobarbital combination therapy in epileptic dogs. *The Canadian Veterinary Journal* 41, 555-558.
- Govendir M., Perkins M., Malik R. (2005). Improving seizure control in dogs with refractory epilepsy using gabapentin as an adjunctive agent. *Australian Veterinary Journal* 83, 602-608.
- Heynold Y., Faissler D., Steffen F., Jaggy A. (1997). Clinical, epidemiological and treatment results of idiopathic epilepsy in 54 Labrador retrievers: a long term study. *Journal of Small Animal Practice* 38, 7-14.
- Jaggy A., Bernardini M. (1998). Idiopathic epilepsy in 125 dogs: a long term study. Clinical and electroencephalographic findings. *Journal of Small Animal Practice* 39, 23-29.
- Knowles K. (1998). Idiopathic epilepsy. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 13, 144-151.
- Lane S., Bunch S. (1990). Medical management of recurrent seizures in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 4, 26-39.
- Levitski R., Trepanier L. (2000). Effect of timing of blood collection on serum phenobarbital concentrations in dogs with epilepsy. *Journal of American Veterinary Medical Association* 217, 200-204.
- Licht M., Harper K., Lin S., Curtin J., Hyson L., Willard K. (2002). Clinical presentations of naturally occurring canine seizures: similarities to human seizures. *Epilepsy and Behaviour* 3, 460-470.
- Löscher W., Meldrum B.S. (1984). Evaluation of anticonvulsant drugs in genetic animal models of epilepsy. *Federation Proceedings* 43, 276-284.
- Löscher W. (1993). Basic aspects of epilepsy. *Current Opinion in Neurology and Neurosurgery* 6, 223-232.

- March P. (1998). Seizures: classification, etiologies, and pathophysiology. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 13, 119-131.
- Mellema L., Koblik P., Kortz G., LeCouteur R., Chechowitz M., Dickinson P. (1999). Reversible magnetic resonance imaging abnormalities in dogs following seizures. *Veterinary Radiology and Ultrasound* 40, 588-595.
- Muñana K., Vitek S., Tarver W., Saito M., Skeen T., Sharp N., Olby N., Haglund M. (2002). Use of vagal nerve stimulation as a treatment for refractory epilepsy in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 221, 977-983.
- Muñana K. (2004). Managing the refractory epileptic. In: *Proceedings ACVIM 2004*, 64-67.
- Patterson E., Muñana K., Kirk C., Lowry S., Armstrong P. (2005). Results of a ketogenic food trial for dogs with epilepsy (abst). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 19, 421.
- Platt S., Adams V., Garosi L., Abramson C., Penderis J., De Stefani A., Matiasek L. (2006). *Veterinary Record* 159, 881-884.
- Podell M., Fenner W. (1993). Bromide therapy in refractory canine idiopathic epilepsy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 7, 318-327.
- Podell M. (1998). Antiepileptic drug therapy. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 13, 185-192.
- Podell M. (2010) Antiepileptic drug therapy: the next generation. In: *Proceedings ACVIM 2010*, 303-306.
- Ruehlmann D., Podell M., March P. (2001). Treatment of partial seizures and seizure-like activity with felbamate in six dogs. *Journal of Small Animal Practice* 42, 403-408.
- Schwartz-Porsche D., Loscher W., Frey H. (1985). Therapeutic efficacy of phenobarbital and primidone in canine epilepsy: a comparison. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 8, 113-119.
- Schwartz-Porsche D. (1994). Seizures. In: Braund K.G. (editor). *Clinical Syndromes in Veterinary Neurology*. 2nd Ed. Missouri: Mosby, 238-251.
- Steinberg M., Faissler D. (2004). Levetiracetam therapy for longterm idiopathic epileptic dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 18, 410.
- Thomas W. (2010). Idiopathic epilepsy in dogs and cats. *The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 40, 161-179.
- Volk H., Matiasek L., Luján Feliu-Pascual A., Platt S., Chandler K. (2008). The efficacy and tolerability of levetiracetam in pharmacoresistant epileptic dogs. *The Veterinary Journal* 176, 310-319.

Persbericht

KETOFUNGOL®, het enige systemisch oraal antimycoticum voor honden

JANSSEN ANIMAL HEALTH introduceert KETOFUNGOL®, het enige geregistreerde systemische antimycoticum voor honden. KETOFUNGOL® tabletten voor orale toediening bevatten ketoconazole, een imidazoldioxolanderivaat dat intens actief is tegen dermatofyten, gisten en andere pathogene fungi zoals:

- oppervlakkige of diepe mycosen veroorzaakt door gisten o.a. van de geslachten *Candida*, *Cryptococcus* en *Malassezia*
- dermatomycosen veroorzaakt door dermatofyten van de geslachten *Microsporum* en *Trichophyton*
- systemische mycosen zoals: histoplasmose en coccidioidomycose

KETOFUNGOL® wordt bij voorkeur tijdens de maaltijd toegediend om een maximale resorptie te verkrijgen. KETOFUNGOL® is beschikbaar in een doos met 6 blisters met elk 10 tabletten van 200 mg en 6 bijsluiters.

